

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-322649

(43)Date of publication of application : 24.11.1999

(51)Int.Cl.

C07C 33/46  
B01J 31/02  
B01J 31/22  
C07B 53/00  
C07C 29/143  
// C07B 61/00  
C07M 7:00

(21)Application number : 10-303951

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEMICAL CORP

(22)Date of filing : 26.10.1998

(72)Inventor : OKANO KAZUYA  
MIYAGI YOSHIKAZU  
IWANE HIROSHI

(30)Priority

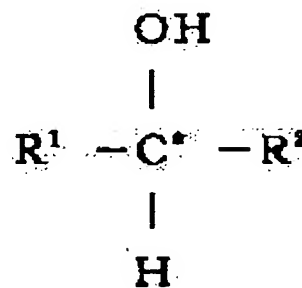
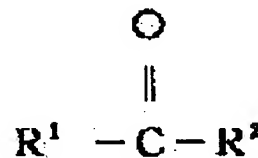
Priority number : 10 64994 Priority date : 16.03.1998 Priority country : JP

## (54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE ALCOHOL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain in a high yield, an optically active alcohol at a high enantiomer excess ratio using a small amount of a catalyst by the hydrogen-transfer type asymmetric reduction of a specific ketone by a specific amount of formic acid as a hydrogen donor in the presence of a specific catalyst and an amine.

SOLUTION: This composition shown by formula II is obtained by the hydrogen-transfer type asymmetric reduction of (A) a ketone shown by formula I [R1 and R2 are each a (substituted) aromatic hydrocarbon, an aliphatic hydrocarbon, an alicyclic hydrocarbon, or a heterocyclic group, or can form a ring together] by (B) formic acid at a 1-100 molar ratio to component A as a hydrogen donor in the presence of (C) a transition metal catalyst and (D) a tertiary amine (e.g. triethylamine) in an excess amount to component C and a 0.01-100 molar ratio to component A, with a B/D molar ratio being 2.2 or smaller in the reaction system.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

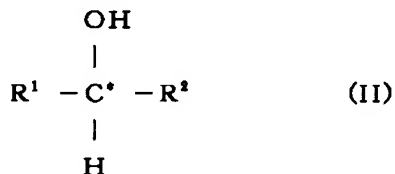
[Claim 1] General formula (I)

[Formula 1]



(Among a formula, R1 differs from R2 mutually, and they express the aliphatic hydrocarbon radical of the aromatic hydrocarbon radical and saturation which may have the substituent, or partial saturation, a ring type aliphatic hydrocarbon radical, or a heterocycle radical.) R1 [ moreover, ] And R2 joining together -- a ring -- you may form -- general formula (II) characterized by the mole ratio of the formic acid which exists in the system of reaction to an amine reacting within the limits of 2.2 or less in case it returns by the hydrogen migration mold asymmetric reduction reaction which makes the ketones shown the bottom of existence of a transition metal catalyst and tertiary amines, and makes a formic acid a hydrogen donor

[Formula 2]



(-- the manufacture approach of optical-activity alcohol by which R1 and R2 are shown by the formula (synonymous with I)) among a formula.

[Claim 2] It sets to a general formula (I) and is R1. And R2 Either is a carbon number 1 thru/or the alkyl group of 4. Another side is a XnAr-radical (Ar expresses an aromatic hydrocarbon radical or a heterocycle radical among a formula X). A hydrogen atom, a halogen atom, a carbon number 1 or the alkyl group of 4, a carbon number 1, or 4 halo alkyl groups, Expressing a carbon number 1 thru/or the alkoxy group of 4, a carbon number 1 or the haloalkoxy radical of 4, a carbon number 1 or the alkylthio group of 4, a carbon number 2 or the alkynyloxy radical of 6, a cyano group, a nitro group, or an aryl group, n expresses the integer of 1 thru/or 3. however, when n is 2 or 3, two X which may differ even if the same, and adjoins may coalesce, and X may form Ar and the condensed ring -- it is -- the manufacture approach of the optical-activity alcohol according to claim 1 characterized by things.

[Claim 3] The manufacture approach of the optical-activity alcohol according to claim 1 or 2 characterized by collecting amines and recycling this amine in the system of reaction from the reaction mixture obtained after reaction termination.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the manufacture approach of optical-activity alcohol. It is related with amelioration of the approach of returning in detail by the hydrogen migration mold asymmetric reduction reaction which makes ketones the bottom of existence of an amine and makes a formic acid a hydrogen donor. The approach of this invention is suitable for composition of optical-activity alpha methylbenzyl alcohol useful as a synthetic intermediate product of a remedy and agricultural chemicals.

[0002]

[Description of the Prior Art] Optical-activity alcohol is a compound important as intermediate field of a remedy and agricultural chemicals, and the hydrogen migration mold asymmetric reduction reaction which makes a ketone a substrate is known as one of the effective synthesis method of the. A hydrogen migration mold asymmetric reduction reaction is an asymmetric reduction reaction which makes hydrogen-donating-property compounds, such as isopropanol and a formic acid, the source of hydrogen, and is a reaction which was excellent in the field of safety or profitability compared with hydrogen gas reduction or borohydride reduction.

[0003] Noyori and others is indicating the asymmetric reduction approach of the ketone which makes formic-acid-triethylamine azeotropic mixture (formic acid: triethylamine =5:2 (mole ratio)) the source of hydrogen in J.Am.Chem.Soc., and 118 and 2521 (1996), and makes a ruthenium compound a catalyst. Since the carbon dioxide produced from a formic acid in this reaction is removed out of a system, when isopropanol is used for the source of hydrogen, high equilibrium conversion is attained, and high dissymmetry yield is attained by the molecule catalyst.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, hydrogen migration mold asymmetric reduction reactions including the above-mentioned approach have the problem that a reaction rate is originally slow and the bottom of the conditions of 200 also takes the reaction time of about 20 hours to the mole ratio (S/C) of a substrate to a catalyst at a room temperature. In industrial manufacture, this invention aims at offering the manufacture approach of optical-activity alcohol that high chemistry yield and the high rate (it is hereafter written as ee) of an overenantiomer are obtained in the smaller amount of catalysts.

[0005]

[Means for Solving the Problem] In order to solve the above-mentioned technical problem, as a result of inquiring wholeheartedly, when this invention persons return ketones by the hydrogen migration mold asymmetric reduction reaction which makes a formic acid a hydrogen donor, by reducing the mole ratio of a formic acid to an amine from a composition ratio, they find out that a reaction rate improves substantially and came to complete this invention. That is, the summary of this invention is a general formula (I).

[0006]

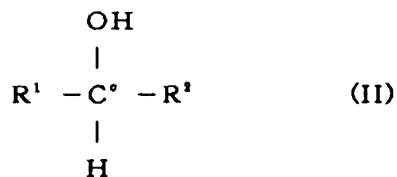
[Formula 3]



[0007] (Among a formula, R1 differs from R2 mutually, and they express the aliphatic hydrocarbon radical of the aromatic hydrocarbon radical and saturation which may have the substituent, or partial saturation, a ring type aliphatic hydrocarbon radical, or a heterocycle radical.) R1 [ moreover, ] And R2 joining together -- a ring -- you may form -- general formula (II) characterized by the mole ratio of the formic acid which exists in the system of reaction to an amine reacting within the limits of 2.2 or less in case it returns by the hydrogen migration mold asymmetric reduction reaction which makes the ketones shown the bottom of existence of a transition metal catalyst and tertiary amines, and makes a formic acid a hydrogen donor

[0008]

[Formula 4]



[0009] (— R1 and R2 are in the manufacture approach of the optical-activity alcohol shown by the formula (synonymous with I)) among a formula. Moreover, this invention collects amines by distillation from the reaction mixture obtained after reaction termination, and is in the manufacture approach of the optical-activity alcohol characterized by recycling this amine for a reaction.

[0010]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, this invention is explained to a detail. The ketone of the raw material used by this invention is shown by the formula (I). It sets at a ceremony (I) and is R1. And R2 The heterocycle radical containing atoms, such as aliphatic hydrocarbon radicals, such as an aromatic hydrocarbon radical of a monocycle or many rings, a straight chain or an alkyl group of branching, an alkenyl radical, and a cycloalkyl radical, nitrogen, oxygen, and sulfur, may specifically be expressed, and these radicals may have the substituent further. However, R1 R2 It is not the same.

[0011] It sets at a ceremony (I) and the ketone especially with the high applicability of this invention approach is R1. And R2 Either It is the alkyl group of C1 - C4, and another side is a XnAr-radical (Ar expresses an aromatic hydrocarbon radical or a heterocycle radical among a formula X). A hydrogen atom, a halogen atom, and C1 - C4 An alkyl group, and C1 - C4 Alkoxy group, C1 - C4 A halo alkyl group, and C1 - C4 A haloalkoxy radical, and C1 - C4 An alkylthio group, and C2 - C6 Expressing an alkynyloxy radical, a cyano group, a nitro group, or an aryl group, n expresses the integer of 1-3. however, two X which may differ even if X is the same, and adjoins when n is 2 or 3 -- coalescing -- Ar and the condensed ring -- you may form -- it is the ketone shown.

[0012] A phenyl group and a naphthyl group are mentioned as an aromatic hydrocarbon radical specifically shown by Ar, and a pyridyl radical, a thienyl group, a thiazolyl radical, etc. are mentioned as a heterocycle radical. As a halogen atom shown by X, they are; C1, such as a chlorine atom, a bromine atom, and a fluorine atom, - C4. As an alkyl group or an alkoxy group A methyl group, an ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl, Alkyl groups, such as i-butyl, sec-butyl, and t-butyl, the alkoxy group corresponding to this, etc.; C1-C4 As a halo alkyl group and a haloalkoxy radical Halo alkyl groups, such as a chloro methyl group, a trifluoromethyl radical, a difluoro ethyl group, and a pentafluoro ethyl group, the alkoxy group corresponding to this, etc.; C1 - C4 As an alkylthio group, the alkylthio group corresponding to the above-mentioned alkyl group is illustrated. Moreover, a propargyl oxy-radical, a butynyloxy radical, etc. are illustrated as an alkynyloxy radical.

[0013] Moreover, about XnAr-, two adjoining X, a methylenedioxyphenyl radical, an ethylene dioxy phenyl group, etc., may coalesce, and Ar and the condensed ring may be formed. As most desirable example as a raw material of this invention, an acetophenone, m-chloroacetophenone, m-fluoro acetophenone, m-trifluoromethyl acetophenone, m-trifluoro methoxy acetophenone, a phenylethyl ketone, a phenyl isopropyl ketone, a phenyl-n-propyl ketone, a phenyl-n-butyl ketone, 1-Inn Danone, alpha-tetralone, etc. are illustrated.

[0014] In this invention, a formic acid is used as a hydrogen donor. As a formic acid obtained industrially, although the thing of various moisture content is available, in this reaction, what has a moisture content few if possible is desirable, and a formic acid is specifically illustrated 99% of the weight. as the mole ratio of a formic acid to the ketone used as a raw material -- 1-100-mol twice -- desirable -- 1-10-mol twice -- 1-1.2-mol twice are illustrated still more preferably.

[0015] In this reaction, a ketone and the formic acid of an equimolecular amount are consumed in a reaction. As the brewing approach of a formic acid, there are an approach of making \*\*\*\*\* mixing the formic acid of an equimolecular amount thru/or an excessive amount, and a method of advancing a reaction, while adding a formic acid continuously or intermittently. It is useful to advance a reaction, adding a formic acid in respect of the improvement in productivity, and evasion of a run away reaction.

[0016] It reacts by making an amine live together in this invention. As an amine, tertiary amines, such as secondary amines, such as primary amines, such as ammonia, monomethylamine, and benzylamine, dimethylamine, and diethylamine, a trimethylamine, triethylamine, Tori n propylamine, and a pyridine, are used. A tertiary amine is suitable in these, the third class fatty amines, such as a trimethylamine, triethylamine, and Tori n propylamine, are desirable, and especially triethylamine is desirable.

[0017] as the mole ratio [ usually as opposed to / although an excessive amount is required for the amount of an amine to a catalyst at least and the optimal charge of an amine changes with a raw material ketone or activity amines / a raw material ketone ] of an amine -- 0.01-100 -- it is preferably carried out in 0.1-2. This invention is characterized by performing the mole ratio (it considering as "a formic acid / amine ratio" hereafter) of a formic acid to an amine within the limits of 2.2 or less. The maximum charge of a formic acid is determined according to the abundance of an amine. Desirable formic acid / amine ratio are one or less. Since a formic acid

is consumed with progress of a reaction, when the charge of a formic acid is one or less to a ketone, with progress of a reaction, a formic acid / amine ratio is set to 0, and a reaction stops it. A reaction is resumed by adding a formic acid again.

[0018] Moreover, it is known that various tertiary amines will generate a formic acid and azeotropic mixture (2 No. Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 34, 67 (1976)), and it is also possible to use formic-acid-amine azeotropic mixture as a method of supplying a formic acid and an amine in this invention. The mole ratio to the formic acid of the amine in azeotropic mixture is usually 2.3 to 2.5, and it is desirable by adding an amine to formic-acid-amine azeotropic mixture in this invention to prepare to suitable formic acid / amine ratio.

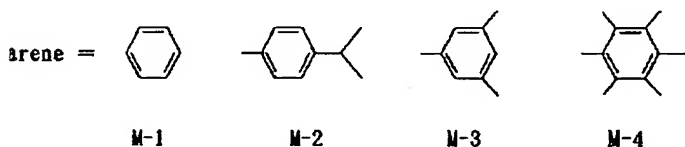
[0019] As a catalyst of this invention, the hydrogen migration mold dissymmetry reduction catalyst generally known is used. It is the transition-metals compound which has a ligand [ optical activity / as a general gestalt of a catalyst ], and they are a U.S. Pat. No. 4,053,521 description, JP,62-273989,A, and Tetrahedron as these examples. The catalyst indicated by Lett.38, the No.2,215 (1997) and WO 97/No. 20789 official report, etc. is illustrated. Although a ruthenium, a rhodium, iridium, samarium, etc. can be illustrated as transition metals, it is a ruthenium preferably.

[0020] As a ligand, an optical-activity phosphine derivative, the optical-activity amine derivative, the optical-activity amino phosphine derivative, the optical-activity amino alcohol derivative, the optical-activity amino acid derivative, etc. are known, and optical activity 1 and 2-diphenyl ethylenediamine derivative are excellent in these. An optical-activity catalyst is prepared by making a ruthenium compound and an optical-activity ligand react to the bottom of existence of a base or un-existing in a solvent generally. as the ruthenium compound used as a raw material -- [RuCl<sub>2</sub>] (cymene)<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>] (mesitylene)<sub>2</sub>, and [RuCl<sub>2</sub>] (benzene)<sub>2</sub> etc. -- the ruthenium (PPh<sub>3</sub>) phosphine complex of a ruthenium allene complex, RuCl<sub>2</sub>, etc. is mentioned. Although a reduction reaction may be presented with the prepared optical-activity catalyst as a concentrate of the preparation rough liquid containing it, it performs purification actuation of recrystallization etc. further preferably, and uses it for a reaction as a pure optical-activity complex. Optical activity 1 and the typical example of the ruthenium complex which has 2-diphenyl ethylenediamine derivative as a ligand are indicated by WO 97/No. 20789 official report. The ruthenium allene complex, optical-activity ligand, and optical-activity ruthenium complex which are used typically are shown in a table -1, a table -2, and a table -3.

[0021]

[A table 1]

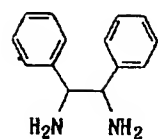
表-1 ルテニウムアレン錯体 [RuCl<sub>2</sub>(arene)]<sub>2</sub>



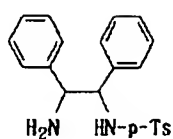
[0022]

[A table 2]

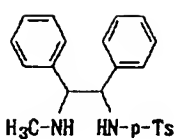
表-2 光学活性配位子



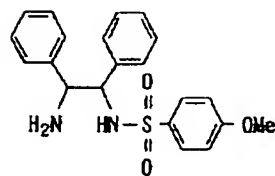
L-1



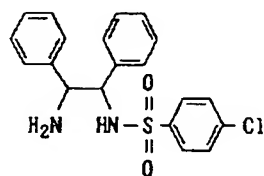
L-2



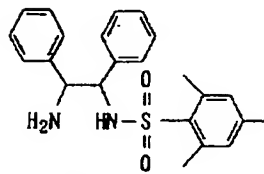
L-3



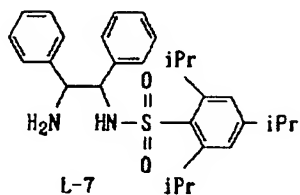
L-4



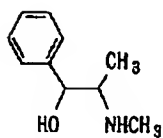
L-5



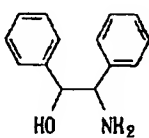
L-6



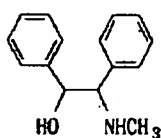
L-7



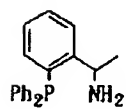
L-8



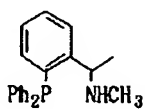
L-9



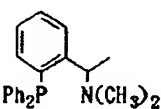
L-10



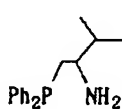
L-11



L-12



L-13

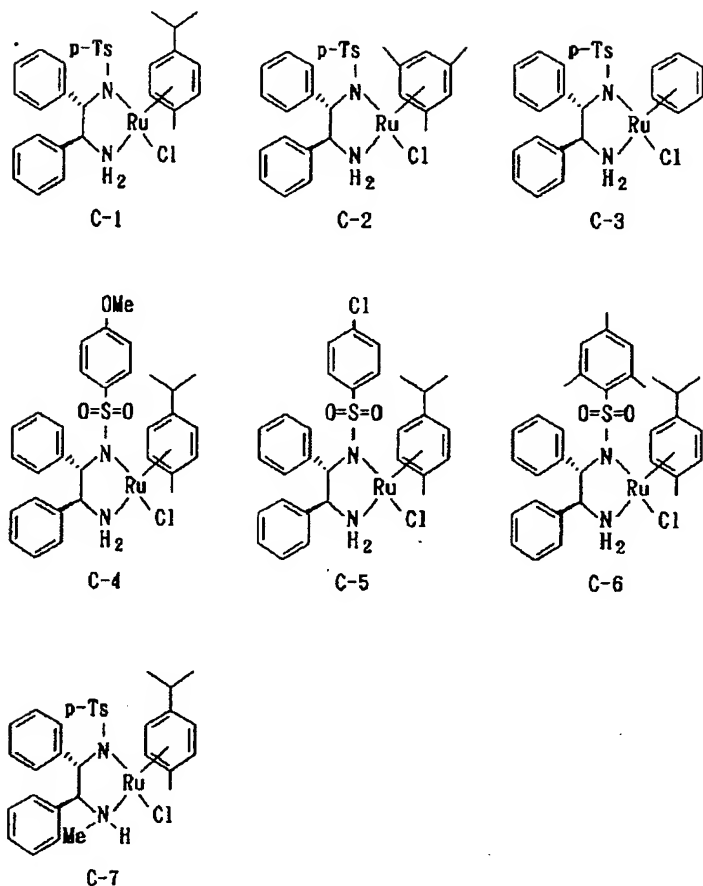


L-14

[0023]

[A table 3]

表-3 光学活性ルテニウム錯体



[0024] Although the amount of catalysts changes with substrates, 100–100000, and usual are carried out by 200–10000 as a substrate / a catalyst mole ratio (S/C). Although reaction temperature is not especially limited since the optimum-temperature range changes with catalysts, it is preferably carried out in –20–100 degrees C. In order to obtain a practical reaction rate and high ee, it is still more desirable to carry out in 10–60 degrees C. Although reaction time will be shortened and optical purity will fall if reaction temperature is generally raised, it is effective as an approach of raising chemistry yield to raise temperature in a culmination, corresponding to progress of a reaction, maintaining optical purity.

[0025] As an example of the optical-activity alcohol shown by the formula (II) manufactured in this invention Optical-activity 1-phenyl ethanol, optical-activity 1-(3-chlorophenyl) ethanol, Optical-activity 1-(3-fluoro phenyl) ethanol, optical-activity 1-(3-trifluoro methylphenyl) ethanol, Optical-activity 1-phenyl isopropanol, optical-activity 1-phenyl-n-propanol, an optical-activity 1-phenyl-n-butanol, optical-activity 1-indanol, optical-activity alpha-tetra-ROH, etc. are illustrated.

[0026] In this invention, an amine is recovered after reaction termination by the direct distillation from reaction mixture. The collected amine is reusable for a reaction. The formic acids which remain in the reaction mixture used having carried out superfluous addition can be collected as azeotropic mixture with an amine, and can be similarly reused for a reaction. Therefore, both the amine itself and formic-acid-amine azeotropic mixture are contained in a reusable amine. A catalyst and a product are also separable if needed. Generally as a separation method, distillation and recrystallization of a product are performed.

[0027] Extracting by adding water and an organic solvent after reaction termination is known conventionally, and it can separate the alcohol and the reaction agent of a product also by extract. Halogen-containing hydrocarbon solvents, such as ester, such as ether, such as aromatic hydrocarbon solvents, such as aliphatic hydrocarbon solvents, such as a hexane and a cyclohexane, toluene, and benzene, ethyl ether, and isopropyl ether, and ethyl acetate, dichloromethane, and chloroform, are illustrated that what is necessary is just what can perform liquid separation actuation as an organic solvent. The extracted product is refined according to general purification methods, such as distillation, a column chromatography, and recrystallization.

[0028]

[Example] Although an example and the example of a comparison are given and this invention is hereafter explained further to a detail, this invention is not restrained by the following examples unless the summary is exceeded. In addition, among an example, ee shows the rate of an overenantiomer and S/C shows the mole ratio of a substrate to a catalyst.

[0029] The example of reference 1 catalyst-preparation approach [RuCl<sub>2</sub>] (cymene) Ethanol 200ml, alpha-terpinene 45ml, and 22ml of water were added to 10g of synthetic ruthenium chloride hydrates of 2 (M-2), and after carrying out heating reflux for 4 hours, except for the great portion of ethanol, it condensed by vacuum distillation. When reduced pressure drying of the crystal obtained by filtration was washed and carried out with 1:1 mixed liquor of ethanol and a hexane, [RuCl<sub>2</sub>] (cymene) 211.5g (92% of yield) of red was obtained.

[0030] Synthetic (S, S) - diphenyl ethylenediamine 10.6g of (S, S)-p-tosyl diphenyl ethylenediamine (SS-TsDPEN, L-2) was dissolved in dichloromethane 100ml, and triethylamine 7ml was added, and it added small quantity every, carrying out water cooling of the p-tosyl chloride 9.5g. It filtered, after agitating at a room temperature for 2 hours, and insoluble matter was removed, 50ml of water was added and shaken to filtrate, and the organic layer was isolated preparatively. Furthermore, after repeating actuation of washing, magnesium sulfate was added, and it dehydrated and condensed. When the depositing crystal was carried out the \*\* exception and reduced pressure drying was washed and carried out with 1:1 mixed liquor of dichloromethane and a hexane, white (S, S) -p-tosyl diphenyl ethylenediamine 16.6g (90% of yield) was obtained.

[0031] 2-propanol 150ml and triethylamine 7ml were added to [composition RuCl 2] (cymene) 2 7.66g and (SS)-p-tosyl diphenyl ethylenediamine 9.16g of an optical-activity ruthenium complex (SS-TsDPEN-Ru, C-1), and it agitated at 80 degrees C under nitrogen for 1 hour. It ice-cooled, the depositing crystal was filtered and it washed with 1:1 mixed liquor of 2-propanol and a hexane. Furthermore, it washed with water, reduced pressure drying was carried out, and 12.6g (79% of yield) of orange crystals was obtained. When the brown solid-state which condensed and obtained the filtrate obtained by filtration, removing further the white salt which added dichloromethane 30ml after concentration and generated filtrate after removing a crystal was washed with water and carried out reduced pressure drying, 5.3g of blackish brown crystals was obtained. 2-propanol 50ml was added to this, heating churning was carried out under 10-minute nitrogen at 80 degrees C, the crystal which deposited after cooling was filtered, and when reduced pressure drying was washed and carried out with 1:1 mixed liquor of 2-propanol and a hexane, 1.9g (12% of yield, 91% of sum total yield) of orange crystals was obtained.

[0032] By distilling the solution which mixed triethylamine 118g (1.17mM) with 135g (2.93mM) of example 1 formic acids under reduced pressure, 137g (it is hereafter written as TEAF) of azeotropic mixture was obtained for the fraction of 119 degrees C of boiling points by 45mmHg. When NMR analyzed, the formic acid in TEAF and the mole ratio of triethylamine were about 5:2.

[0033] 2-propanol 2ml which added calcium hydride to [RuCl<sub>2</sub>] (cymene) 2 12.4mg (0.02mM) and p-tosyl diphenyl ethylenediamine 14.7mg (0.008mM), and carried out dehydration distillation, and triethylamine 11.2microl (0.08mM) were added, and heating churning was carried out under nitrogen at 80 degrees C for 1 hour (catalytic liquid is called hereafter).

[0034] 0.3ml (0.006mM) of catalytic liquid was added to the flask with a volume of 10ml, it decompressed at the room temperature, the solvent was removed, and the red solid-state was obtained. TEAF 1.0ml and triethylamine 0.5ml were added here (a formic acid/triethylamine = 1.43). Furthermore m-trifluoromethyl acetophenone 0.564g (3.0mM, S/C500) was added, and it agitated at the room temperature for 25 hours, and when reaction mixture was analyzed by HPLC, target S-1-(3-trifluoro methylphenyl) ethanol was obtained at 97.8% of chemistry yield, and ee 92.2%.

[0035] When the ratio of examples 2-5 and example of comparison 1 formic acid, and triethylamine was changed as follows and also the reaction of 25 hours was performed at the room temperature like the example 1, target optical-activity alcohol was obtained by chemistry yield as shown in a table -4, and ee.

[0036]

[A table 4]

表-4

	辛酸/Et <sub>3</sub> N	化学収率	ee
実施例2	1.00	89.8	94.3
実施例3	1.67	98.7	92.7
実施例4	1.82	86.0	92.2
実施例5	2.14	56.8	94.0
比較例1	2.50	7.6	93.0



Et3 N: Triethylamine [0037] TEAF109g, triethylamine 24.6g (1.26 mol [ of formic acids ] and triethylamine total 0.75mol, HCO2 H/Et3 N=1.69), and m-trifluoromethyl acetophenone 105g (558mM) were added to the 4 opening flask with example 6 volume of 300ml. When SS-TsDPEN-Ru494g (0.777mM) was melted to DMF3ml and having been added to reaction mixture, foaming started promptly. Temperature was kept at 30 degrees C, and it reacted, pursuing with an optical-activity gas chromatography, and 99% of invert ratios was reached in 25 hours. After reaction termination, it put, after adding and agitating isopropyl ether 74g and 66g of 1 convention hydrochloric acids. The sewage layer was separated and 79g of brine washed the oil reservoir further 25% of the weight. After adding sulfuric anhydride magnesium 13g to the oil reservoir and dehydrating, the salt was removed by filtration. Filtrate was condensed, vacuum distillation was performed further and target S-1-(3-trifluoro methylphenyl) ethanol was obtained at 95% of chemistry yield, and ee93% by 17mmHg and 100-102 degrees C. [0038] Example 7TEAF2ml, triethylamine 2ml (a formic acid / triethylamine 0.98), and m-trifluoromethyl acetophenone (it is hereafter written as MTFA) 3.77g (20mM, a formic acid / MTFA=1.16) were mixed, 0.1ml (S/C2000) of 1 mol-concentration DMF solutions of SS-TsDPEN-Ru was added here, and it agitated at 50 degrees C for 5 hours. When the optical-activity gas chromatography analyzed reaction mixture, target S-1-(3-trifluoro methylphenyl) ethanol (it is written as S-BA below) was obtained at 96.2% of chemistry yield, and ee91.2%.

[0039] When the ratio of an example 8 - 13 formic acids, and triethylamine was changed as follows and also the reaction of 5 hours was performed at 50 degrees C like the example 7, S-BA was obtained by chemistry yield as shown in a table -5, and ee.

[0040]

[A table 5]

表-5

	甲酸/Et, N	化学收率	ee
实施例8	0.61	81.4	91.3
实施例9	0.75	94.5	91.0
实施例10	0.85	95.5	91.1
实施例11	1.41	87.6	91.3
实施例12	1.80	82.5	91.2
实施例13	2.03	73.5	91.1

[0041] DMF7.0mL was added for Ru catalyst SS-TsDPEN-Ru to the two example 1420mL(s) opening flask under 0.891g (1.40mmol) \*\*\*\* picking and nitrogen, and the catalyst solution was prepared. Triethylamine 282.3g (2.79 mols) was put into 1L three-neck flask, and it added small quantity every, cooling 133.9g (99%) (2.88 mols) of formic acids under a nitrogen negotiation. When it returned to the room temperature, MTFA500.0g (2.66 mols) and 6.65ml (1.33mmol) of catalyst solutions were added and it agitated under the nitrogen negotiation at 50 degree C of bus \*\* for 24 hours, S-BA was obtained at 99.6% of chemistry yield, and ee90.7%. It distilled under reduced pressure of this reaction solution, triethylamine 250g was collected by 37-40 degrees C of boiling points, and 30 - 147mmHg (95% of recovery), and S-BA477g (97% of recovery) was obtained at ee89.8% by 94 degrees C of boiling points, and 11mmHg.

[0042] Triethylamine 3.19g (31.5mM) collected in the example 15 example 14, 1.64g (35.5mM) of formic acids, and MTFA5.64g (30mM) were mixed, and when 0.1ml (S/C3000) of SS-TsDPEN-Ru0.1 mol-concentration DMF solutions was added and it agitated at 50 degrees C for 24 hours, S-BA was obtained at 99.9% of chemistry yield, and ee92.4%.

[0043] SS-TsDPEN-Ru1.7mg (2.67microM), MTFA1.0g (5.4mM), and triethylamine 0.19ml (1.3mM) were mixed to 1610ml three-neck flask of examples. 0.05ml (1.3mM) of formic acids was added agitating reaction mixture at 50 degrees C. Pursuing a reaction with a gas chromatography, the formic acid of tales doses was added 4 times every other hour, and the formic acid of 0.25ml of composition was added in 4 hours. S-BA was obtained at 98.3% of chemistry yield, and ee89.5% 5 hours after. In addition, transition of the formic acid / amine ratio in the formic-acid input in this example and a system is shown in a table -6.

[0044]

[A table 6]

表 - 6

時間	ギ酸投入量	S-BA生成量	ギ酸残留(1)	ギ酸／アミン比
(hr)	(mM)	(mM)	(mM)	
0	1.3	0.00	1.30	1.00
0.2		0.64	0.66	0.51
1		1.26	0.04	0.03
1.4	1.3			
1.8		2.22	0.38	0.29
2.2		2.46	0.14	0.11
2.4	1.3			
3.5	1.3			
3.6		3.40	1.80	1.38
4.5	1.3			
4.6		4.67	1.83	1.41
5.1		5.05	1.45	1.11
5.4		5.26	1.24	0.95

(1) S-BA生成モル数とギ酸消費量が等しいと仮定

[0045]

[Effect of the Invention] According to this invention, it is high chemistry yield in the smaller amount of catalysts, and optical-activity alcohol can be manufactured by high ee, and it is advantageous in the industrial manufacture.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322649

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 C 33/46

C 0 7 C 33/46

B 0 1 J 31/02

1 0 2

B 0 1 J 31/02

1 0 2 X

31/22

31/22

X

C 0 7 B 53/00

C 0 7 B 53/00

B

C 0 7 C 29/143

C 0 7 C 29/143

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-303951

(22) 出願日 平成10年(1998)10月26日

(31) 優先権主張番号 特願平10-64994

(32) 優先日 平10(1998) 3 月16日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72) 発明者 岡野 一哉

茨城県稲敷郡阿見町中央八丁目3番1号

三菱化学株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 宮城 美和

茨城県稲敷郡阿見町中央八丁目3番1号

三菱化学株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 岩根 寛

茨城県稲敷郡阿見町中央八丁目3番1号

三菱化学株式会社筑波研究所内

(74) 代理人 弁理士 長谷川 曉司

(54) 【発明の名称】 光学活性アルコールの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 工業的製造においてより少ない触媒量で高い化学収率、高い e e が得られる光学活性アルコールの製造方法の提供。

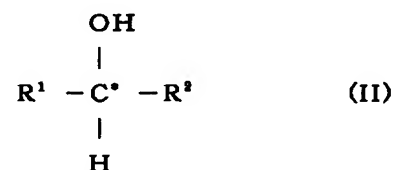
【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、互いに異なり、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、環式脂肪族炭化水素基又は複素環基を表す。また、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が結合して環を形成してもよい) で示されるケトン類を、遷移金属触媒及び第三級アミン類の存在下、ギ酸を水素供与体とする水素移動型不斉還元反応により還元する際、アミンに対する反応系に存在するギ酸のモル比が2.2以下の範囲内で反応を行うことを特徴とする一般式 (II)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は式 (I) と同義である) で示される光学活性アルコールの製造方法。

【特許請求の範囲】

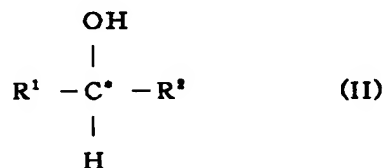
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、互いに異なり、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、環式脂肪族炭化水素基又は複素環基を表す。また、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が結合して環を形成してもよい) で示されるケトン類を、遷移金属触媒及び第三級アミン類の存在下、ギ酸を水素供与体とする水素移動型不斉還元反応により還元する際、アミンに対する反応系に存在するギ酸のモル比が 2.2 以下の範囲内で反応を行うことを特徴とする一般式 (II)

【化 2】



(式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は式 (I) と同義である) で示される光学活性アルコールの製造方法。

【請求項 2】 一般式 (I) において、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  の何れか一方が、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基であり、他方が、 $\text{XnAr}$ -基 (式中、 $\text{Ar}$  は芳香族炭化水素基又は複素環基を表し、 $\text{X}$  は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 のハロアルキル基、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 4 のハロアルコキシ基、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルオキシ基、シアノ基、ニトロ基又はアリール基を表し、 $n$  は、1 ないし 3 の整数を表す。但し、 $n$  が 2 又は 3 であるとき、 $\text{X}$  は同一でも異なってもよく、また隣接する二つの  $\text{X}$  が合体して  $\text{Ar}$  と縮合環を形成してもよい) であることを特徴とする請求項 1 に記載の光学活性アルコールの製造方法。

【請求項 3】 反応終了後に得られる反応液よりアミンを回収し、このアミンを反応系にリサイクルすることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の光学活性アルコールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、光学活性アルコールの製造方法に関する。詳しくは、ケトン類を、アミンの存在下、ギ酸を水素供与体とする水素移動型不斉還元反応により還元する方法の改良に関する。本発明の方法は、医薬、農業の合成中間体として有用な光学活性  $\alpha$ -メチルベンジルアルコール類の合成に好適である。

【0002】

【従来の技術】 光学活性アルコールは医薬、農業の中間体として重要な化合物であり、その有効な合成法の一つとして、ケトンを経る水素移動型不斉還元反応が知られている。水素移動型不斉還元反応はイソプロパノールやギ酸等の水素供与性化合物を水素源とする不斉還元反応であり、水素ガス還元やボロヒドリド還元比べ安全性や経済性の面で優れた反応である。

【0003】 Noyori らは J. Am. Chem. Soc., 118, 2521 (1996) においてギ酸-トリエチルアミン共沸混合物 (ギ酸: トリエチルアミン = 5: 2 (モル比)) を水素源とし、ルテニウム化合物を触媒とするケトンの不斉還元方法を開示している。本反応においてはギ酸から生ずる二酸化炭素が系外に除去されるため、イソプロパノールを水素源に用いた場合に比べると高い平衡転化率が達成され、また分子触媒により高い不斉収率が達成されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記方法を含め水素移動型不斉還元反応は、本来反応速度が遅く、触媒に対する基質のモル比 (S/C) が 200 の条件下でも室温では約 20 時間の反応時間を要するという問題がある。本発明は、工業的製造の場合、より少ない触媒量で高い化学収率、高いエナンチオマー過剰率 (以下、 $e_e$  と略記する) が得られる光学活性アルコールの製造方法を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、ケトン類をギ酸を水素供与体とする水素移動型不斉還元反応により還元する際、アミンに対するギ酸のモル比を共沸組成比から低下させることにより反応速度が大幅に向上することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明の要旨は、一般式 (I)

【0006】

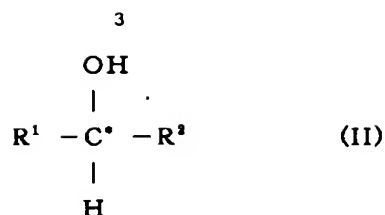
【化 3】



【0007】 (式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、互いに異なり、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、環式脂肪族炭化水素基又は複素環基を表す。また、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が結合して環を形成してもよい) で示されるケトン類を、遷移金属触媒及び第三級アミン類の存在下、ギ酸を水素供与体とする水素移動型不斉還元反応により還元する際、アミンに対する反応系に存在するギ酸のモル比が 2.2 以下の範囲内で反応を行うことを特徴とする一般式 (II)

【0008】

【化 4】



【0009】（式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は式（I）と同義である）で示される光学活性アルコールの製造方法にある。また、本発明は反応終了後に得られる反応液よりアミンを蒸留により回収し、このアミンを反応にリサイクルすることを特徴とする光学活性アルコールの製造方法

【0010】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に説明する。本発明で用いられる原料のケトン は式（I）で示されるものである。式（I）において、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、具体的には、例えば単環又は多環の芳香族炭化水素基、直鎖又は分岐のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基等の脂肪族炭化水素基、窒素、酸素、硫黄等の原子を含有する複素環基を表し、これらの基は更に置換基を有していてもよい。但し、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  は同一で

【0011】特に本発明方法の適用性が高いケトンは、式（I）において、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  の何れか一方が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキル基であり、他方が、 $\text{XnAr}$ -基（式中、 $\text{Ar}$  は芳香族炭化水素基又は複素環基を表し、 $\text{X}$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルコキシ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のハロアルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のハロアルコキシ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキルチオ基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  のアルキニルオキシ基、シアノ基、ニトロ基又はアリール基を表し、 $n$  は 1~3 の整数を表す。但し、 $n$  が 2 又は 3 であるとき、 $\text{X}$  は同一でも異なっても良く、また隣接する二つの  $\text{X}$  が合体して  $\text{Ar}$  と縮合環を形成してもよい）で示されるケトンである。

【0012】具体的には  $\text{Ar}$  で示される芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基が、また、複素環基としては、ピリジル基、チエニル基、チアゾリル基等が挙げられる。 $\text{X}$  で示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子等； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキル基又はアルコキシ基としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $i$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基等のアルキル基及びこれに対応するアルコキシ基等； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のハロアルキル基、ハロアルコキシ基としては、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等のハロアルキル基及びこれに対応するアルコキシ基等； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキルチオ基としては、前述のアルキル基に対応するアルキルチオ基が例示される。また、アルキニルオキシ基としては、プロパルギルオキシ基、ブチニルオキシ基等が例示され

る。

【0013】また  $\text{XnAr}$ -については、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基等の隣接する二個の  $\text{X}$  が合体して  $\text{Ar}$  と縮合環を形成する場合もある。本発明の原料として最も好ましい具体例としては、アセトフェノン、 $m$ -クロロアセトフェノン、 $m$ -フルオロアセトフェノン、 $m$ -トリフルオロメチルアセトフェノン、 $m$ -トリフルオロメトキシアセトフェノン、フェニルエチルケトン、フェニルイソプロピルケトン、フェニル- $n$ -プロピルケトン、フェニル- $n$ -ブチルケトン、1-インダノン、 $\alpha$ -テトラロン等が例示される。

【0014】本発明においては、水素供与体としてギ酸を用いる。工業的に得られるギ酸としては、種々の含水量のものが入手可能であるが、本反応においてはなるべく水分量の少ないものが望ましく、具体的には 99 重量%ギ酸が例示される。原料となるケトンに対するギ酸のモル比としては 1~100 モル倍、好ましくは 1~10 モル倍、更に好ましくは 1~1.2 モル倍が例示される。

【0015】本反応においてはケトンと等モル量のギ酸が反応において消費される。ギ酸の仕込方法としては、等モル量ないし過剰量のギ酸を仕込時に混合させる方法と、ギ酸を連続的又は間欠的に添加しながら反応を進行させる方法とがある。ギ酸を添加しながら反応を進行させることが、生産性の向上及び暴走反応の回避の点で有用である。

【0016】本発明においてはアミンを共存させて反応を行う。アミンとしてはアンモニア、メチルアミン、ベンジルアミン等の第一級アミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等の第二級アミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ- $n$ -プロピルアミン、ピリジン等の第三級アミンが用いられる。これらの中、第三級アミンが好適であり、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ- $n$ -プロピルアミン等の第三級脂肪族アミンが好ましく、特にトリエチルアミンが好ましい。

【0017】アミンの量は少なくとも触媒に対して過剰量が必要で、アミンの最適仕込量は原料ケトンや使用アミンにより異なるが、通常は原料ケトンに対するアミンのモル比として 0.01~100、好ましくは 0.1~2 の範囲で行われる。本発明はアミンに対するギ酸のモル比（以下、「ギ酸/アミン比」とする）を 2.2 以下の範囲内で行うことを特徴とする。アミンの存在量に応じてギ酸の最大仕込量が決定される。好ましいギ酸/アミン比は 1 以下である。ギ酸は反応の進行に伴い消費されるので、ギ酸の仕込量がケトンに対して 1 以下である場合には、反応の進行に伴いギ酸/アミン比は 0 になり反応が停止する。再びギ酸を添加することにより反応は再開する。

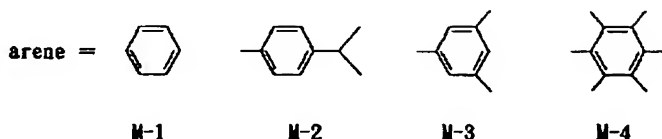
【0018】また種々の第三級アミンはギ酸と共沸混合

物を生成することが知られており（有機合成化学協会誌，34，No. 2，67（1976））、本発明において、ギ酸とアミンの供給法としてギ酸-アミン共沸混合物を使用することも可能である。共沸混合物中のアミンのギ酸に対するモル比は通常2.3から2.5であり、本発明においてはギ酸-アミン共沸混合物にアミンを添加することにより、好適なギ酸/アミン比に調製することが望ましい。

【0019】本発明の触媒としては、一般的に知られている水素移動型不斉還元触媒が用いられる。触媒の一般的な形態としては光学活性な配位子を有する遷移金属化合物であり、これらの例としては、米国特許第4,053,521号明細書、特開昭62-273989号公報、Tetrahedron Lett. 38, No. 2, 215（1997）、WO97/20789号公報等に記載された触媒が例示される。遷移金属としてはルテニウム、ロジウム、イリジウム、サマリウム等が例示できるが、好ましくはルテニウムである。

【0020】配位子としては光学活性ホスフィン誘導体、光学活性アミン誘導体、光学活性アミノホスフィン誘導体、光学活性アミノアルコール誘導体、光学活性ア

表-1 ルテニウムアレン錯体  $[RuCl_2(arene)]_2$



【0022】

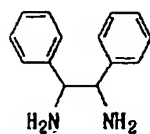
ミノ酸誘導体等が知られており、これらの中、光学活性1,2-ジフェニルエチレンジアミン誘導体が優れている。一般的にはルテニウム化合物と光学活性配位子を塩基の存在下若しくは不存在下に溶媒中で反応させることにより光学活性触媒を調製する。原料となるルテニウム化合物としては  $[RuCl_2(cymene)]_2$ 、 $[RuCl_2(mesitylene)]_2$ 、 $[RuCl_2(benzene)]_2$  等のルテニウムアレン錯体、 $RuCl_2(PPh_3)_3$  等のルテニウムホスフィン錯体等が挙げられる。調製された光学活性触媒はそれを含む調製粗液の濃縮物として還元反応に供してもよいが、好ましくは更に再結晶等の精製操作を行い、純粋な光学活性錯体として反応に用いる。光学活性1,2-ジフェニルエチレンジアミン誘導体を配位子として有するルテニウム錯体の典型的な例はWO97/20789号公報に開示されている。典型的に用いられるルテニウムアレン錯体、光学活性配位子及び光学活性ルテニウム錯体を表-1、表-2及び表-3に示す。

【0021】

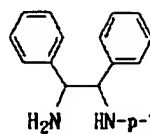
【表1】

【表2】

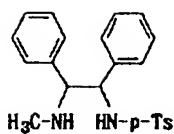
表 - 2 光学活性配位子



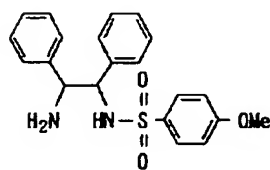
L-1



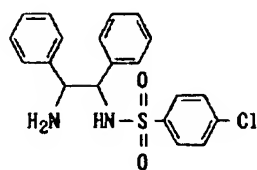
L-2



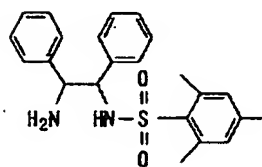
L-3



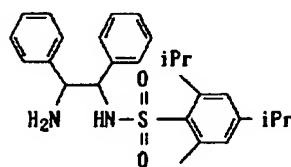
L-4



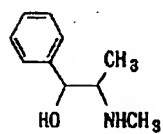
L-5



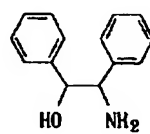
L-6



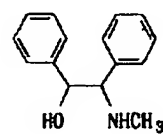
L-7



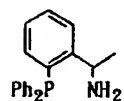
L-8



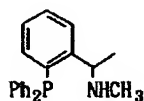
L-9



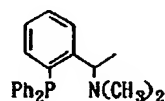
L-10



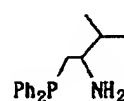
L-11



L-12



L-13

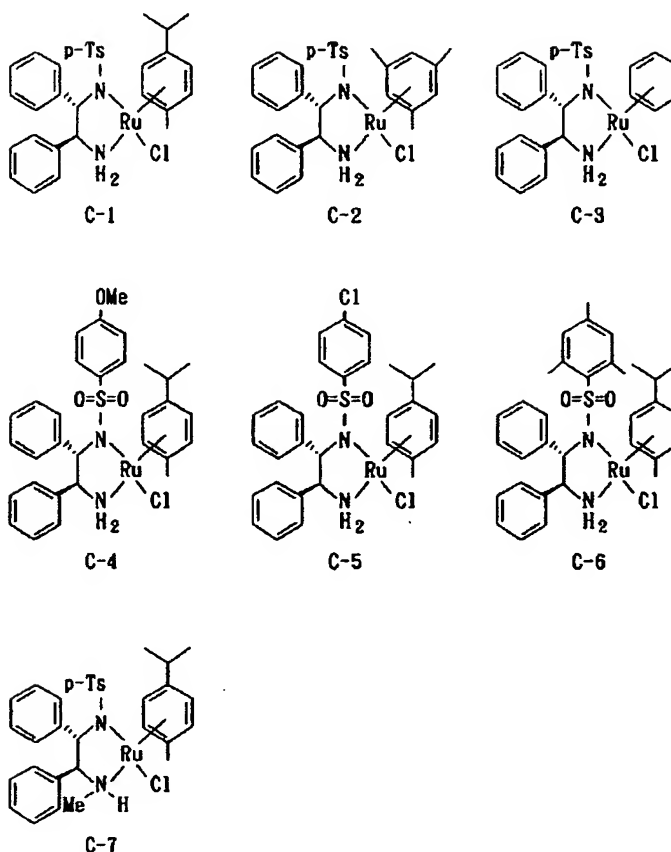


L-14

【0023】

【表 3】

表-3 光学活性ルテニウム錯体



【0024】触媒量は基質により異なるが、基質／触媒モル比 (S/C) として100~100000、通常は200~10000で実施される。反応温度は、触媒によりその最適温度範囲が異なるため、特に限定されるものではないが、好ましくは、-20~100℃の範囲で実施する。実用的な反応速度と高いe eを得るためには10~60℃の範囲で実施することが更に好ましい。一般に反応温度を上げると反応時間は短縮され、光学純度は低下するが、反応の進行に応じて、若しくは最終段階において温度を上昇させることは光学純度を維持しつつ化学収率を向上させる方法として有効である。

【0025】本発明において製造される式 (II) で示される光学活性アルコールの具体例としては、光学活性1-フェニルエタノール、光学活性1-(3-クロロフェニル)エタノール、光学活性1-(3-フルオロフェニル)エタノール、光学活性1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノール、光学活性1-フェニルイソプロパノール、光学活性1-フェニル-n-プロパノール、光学活性1-フェニル-n-ブタノール、光学活性1-インダノール、光学活性α-テトラノール等が例示される。

【0026】本発明においては反応終了後、アミンは反応液からの直接蒸留により回収される。回収されたアミ

ンは反応に再利用できる。過剰添加して使用した反応液中に残留するギ酸はアミンとの共沸混合物として回収でき、同様に反応に再利用できる。従って、再利用できるアミンには、アミン自体とギ酸-アミン共沸混合物の両方が含まれる。必要に応じ触媒と生成物とを分離することもできる。分離法としては生成物の蒸留や再結晶が一般的に行われる。

【0027】反応終了後に水と有機溶媒を加え抽出を行うことは従来知られており、抽出によっても生成物のアルコールと反応試剤を分離することができる。有機溶媒としては分液操作が行えるものであればよく、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム等の含ハロゲン炭化水素溶媒が例示される。抽出された生成物は蒸留、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製法により精製される。

【0028】

【実施例】以下、実施例及び比較例を挙げて、更に詳細に本発明について説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例に制約されるものではない。なお、実施例中、e eはエナンチオマー過剰率を示し、S



／Cは触媒に対する基質のモル比を示す。

#### 【0029】参考例1

##### 触媒調整方法

[RuCl<sub>2</sub>(cymene)]<sub>2</sub> (M-2) の合成  
塩化ルテニウム水和物10gにエタノール200ml、  
α-テルピネン45ml、水22mlを加え、4時間加  
熱還流した後、エタノールの大部分を減圧蒸留で除いて  
濃縮した。濾過により得られた結晶をエタノールとヘキ  
サンの1:1混合液で洗浄し、減圧乾燥したところ、赤  
色の[RuCl<sub>2</sub>(cymene)]<sub>2</sub> 11.5g (収  
率92%)を得た。

【0030】(S, S)-p-トルエンスルホニルジフ  
ェニルエチレンジアミン(SS-TsDPEN, L-  
2)の合成

(S, S)-ジフェニルエチレンジアミン10.6gを  
ジクロロメタン100mlに溶解してトリエチルアミン  
7mlを加え、p-トルエンスルホニルクロリド9.5  
gを水冷しながら少量ずつ添加した。室温で2時間攪拌  
した後濾過して不溶物を取り除き、濾液に水50mlを  
加えて振り混ぜ有機層を分取した。更に洗浄の操作を繰  
り返した後、硫酸マグネシウムを加えて脱水し濃縮し  
た。析出した結晶を濾別し、ジクロロメタンとヘキサ  
ンの1:1混合液で洗浄して減圧乾燥したところ、白色の  
(S, S)-p-トルエンスルホニルジフェニルエチ  
レンジアミン16.6g (収率90%)を得た。

【0031】光学活性ルテニウム錯体(SS-TsDP  
EN-Ru, C-1)の合成

[RuCl<sub>2</sub>(cymene)]<sub>2</sub> 7.66gと(S  
S)-p-トルエンスルホニルジフェニルエチレンジ  
アミン9.16gに2-プロパノール150mlとトリ  
エチルアミン7mlを加え、窒素下80℃で1時間攪拌し  
た。氷冷して析出した結晶を濾過し、2-プロパノール  
とヘキサンの1:1混合液で洗浄した。更に水で洗浄し  
減圧乾燥してオレンジ色の結晶12.6g (収率79  
%)を得た。結晶を除いた後の濾液を濃縮後ジクロロメ  
タン30mlを加え、生成した白色の塩を更に濾過によ  
り除き、得られた濾液を濃縮して得た褐色固体を水で洗

淨し減圧乾燥したところ、茶褐色の結晶5.3gを得  
た。これに2-プロパノール50mlを加えて80℃で  
10分窒素下で加熱攪拌し、冷却後析出した結晶を濾過  
して2-プロパノールとヘキサンの1:1混合液で洗浄  
し減圧乾燥したところ、オレンジ色の結晶1.9g (収  
率12%、合計収率91%)を得た。

#### 【0032】実施例1

ギ酸135g (2.93mM)とトリエチルアミン11  
8g (1.17mM)を混合した溶液を減圧下に蒸留す  
ることにより、45mmHgで沸点119℃の留分を共  
沸混合物(以下、TEAFと略記する)137gを得  
た。NMRにより分析したところ、TEAF中のギ酸と  
トリエチルアミンのモル比はほぼ5:2であった。

【0033】[RuCl<sub>2</sub>(cymene)]<sub>2</sub> 12.  
4mg (0.02mM)とp-トルエンスルホニルジフ  
ェニルエチレンジアミン14.7mg (0.008m  
M)に、水素化カルシウムを加えて脱水蒸留した2-プ  
ロパノール2mlとトリエチルアミン11.2μl  
(0.08mM)を加え、80℃で1時間、窒素下で加  
熱攪拌した(以下、触媒液と称する)。

【0034】触媒液0.3ml (0.006mM)を容  
積10mlのフラスコに加え、室温で減圧して溶媒を除  
去し赤色固体を得た。ここにTEAF1.0mlとトリ  
エチルアミン0.5mlを加えた(ギ酸/トリエチルア  
ミン=1.43)。更にm-トリフルオロメチルアセト  
フェノン0.564g (3.0mM, S/C500)を  
加えて室温で25時間攪拌し、反応液をHPLCで分析  
したところ、化学収率97.8%、ee92.2%で目  
的のS-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタ  
ノールが得られた。

#### 【0035】実施例2～5及び比較例1

ギ酸とトリエチルアミンの比を以下の様に変えた他は実  
施例1と同様に室温で25時間の反応を行ったところ、  
表-4に示すような化学収率及びeeで目的の光学活性  
アルコールが得られた。

#### 【0036】

【表4】

表-4

	ギ酸/Et <sub>3</sub> N	化学収率	ee
実施例2	1.00	89.8	94.3
実施例3	1.67	98.7	92.7
実施例4	1.82	86.0	92.2
実施例5	2.14	56.8	94.0
比較例1	2.50	7.6	93.0

Et<sub>3</sub>N: トリエチルアミン

## 【0037】実施例6

容積300mlの四つ口フラスコにTEAF109g、トリエチルアミン24.6g(ギ酸1.26mol、トリエチルアミン合計0.75mol、HCO<sub>2</sub>H/Et<sub>3</sub>N=1.69)、m-トリフルオロメチルアセトフェノ  
ン105g(558mM)を加えた。SS-TsDPEN-Ru494g(0.777mM)をDMF3mlに溶かし、反応液に加えたところ、直ちに発泡が始まった。温度を30℃に保ち、光学活性ガスクロマトグラフィーで追跡しながら反応を行い、25時間で転化率99%に達した。反応終了後、イソプロピルエーテル74g、1規定塩酸66gを加え攪拌した後静置した。下水層を分液し、油層を更に25重量%食塩水79gで洗浄した。油層に無水硫酸マグネシウム13gを加え脱水した後、濾過により塩を除いた。濾液を濃縮し、更に減圧蒸留を行い、17mmHg、100~102℃で目的のS-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノールを化学収率95%、ee93%で得た。

## 【0038】実施例7

TEAF2ml、トリエチルアミン2ml(ギ酸/トリエチルアミン0.98)、m-トリフルオロメチルアセトフェノ  
ン(以下、MTFAと略記する)3.77g(20mM、ギ酸/MTFA=1.16)を混合し、ここにSS-TsDPEN-Ruの1mol濃度DMF溶液0.1ml(S/C2000)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応液を光学活性ガスクロマトグラフィーで分析したところ、化学収率96.2%、ee91.2%で目的のS-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノール(以下S-BAと略記する)が得られた。

## 【0039】実施例8~13

ギ酸とトリエチルアミンの比を以下の様に変えた他は実施例7と同様に50℃で5時間の反応を行ったところ、表-5に示すような化学収率及びeeでS-BAが得られた。

## 【0040】

## 【表5】

表-5

	ギ酸/Et <sub>3</sub> N	化学収率	ee
実施例8	0.61	81.4	91.3
実施例9	0.75	94.5	91.0
実施例10	0.85	95.5	91.1
実施例11	1.41	87.6	91.3
実施例12	1.80	82.5	91.2
実施例13	2.03	73.5	91.1

## 【0041】実施例14

50 20mL二つ口フラスコにRu触媒SS-TsDPEN

-Ruを0.891g (1.40mmol) 秤り取り、窒素下でDMF 7.0mLを加えて触媒溶液を調製した。1L三つ口フラスコにトリエチルアミン282.3g (2.79mol)を入れ、窒素流通下でギ酸(99%) 133.9g (2.88mol)を冷却しながら少

量づつ加えた。室温に戻してMTFA 500.0g (2.66mol)と触媒溶液6.65ml (1.33mmol)を加え、バス温50℃で窒素流通下24時間攪拌したところ、化学収率99.6%、ee 90.7%でS-BAを得た。この反応溶液を減圧下で蒸留し、沸

#### 【0042】実施例15

実施例14にて回収したトリエチルアミン3.19g (31.5mM)、ギ酸1.64g (35.5mM)、MTFA 5.64g (30mM)を混合し、SS-Ts

DPEN-Ru 0.1モル濃度DMF溶液0.1ml (S/C 3000)を加えて50℃で24時間攪拌したところ、S-BAを化学収率99.9%、ee 92.4%で得た。

#### 【0043】実施例16

10ml三つ口フラスコにSS-Ts DPEN-Ru 1.7mg (2.67μM)、MTFA 1.0g (5.4mM)、トリエチルアミン0.19ml (1.3mM)を混合した。反応液を50℃で攪拌しながら、ギ酸0.05ml (1.3mM)を加えた。反応をガスクロマトグラフィーで追跡しながら、1時間おきに同量のギ酸を四回追加し、合成0.25mlのギ酸を4時間で追加した。5時間後、S-BAが化学収率98.3%、ee 89.5%で得られた。なお、この実施例におけるギ酸投入量及び系内のギ酸/アミン比の推移を表-6に示す。

#### 【0044】

#### 【表6】

表-6

時間 (hr)	ギ酸投入量 (mM)	S-BA生成量 (mM)	ギ酸残留(1) (mM)	ギ酸/アミン比
0	1.3	0.00	1.30	1.00
0.2		0.64	0.66	0.51
1		1.26	0.04	0.03
1.4	1.3			
1.8		2.22	0.38	0.29
2.2		2.46	0.14	0.11
2.4	1.3			
3.5	1.3			
3.6		3.40	1.80	1.38
4.5	1.3			
4.6		4.67	1.83	1.41
5.1		5.05	1.45	1.11
5.4		5.26	1.24	0.95

(1) S-BA生成モル数とギ酸消費量が等しいと仮定

#### 【0045】

【発明の効果】本発明によれば、光学活性アルコールを

より少ない触媒量で高い化学収率で且つ高いeeで製造することができ、その工業的製造において有利である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
// C 07 B 61/00  
C 07 M 7:00

識別記号  
3 0 0

F I  
C 07 B 61/00 3 0 0